

# Петлевой диуретик торасемид – механизмы действия, клиническое использование при неосложненной форме артериальной гипертонии

М.А.Гуревич  
Московский областной научно-  
исследовательский клинический институт  
им. М.Ф.Владимирского

Одно из первых мест в лечении артериальной гипертонии занимают диуретики. Одна из главных ролей принадлежит тиазидным и петлевым диуретикам. Эффективный и безопасный петлевой диуретик торасемид в отличие от других петлевых диуретиков имеет дополнительные эффекты, связанные с одновременной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Торасемид можно использовать у пациентов с артериальной гипертензией как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. В низких дозах торасемид оказывает длительное антигипертензивное действие, практически не влияя на содержание калия в крови и показатели пуринового, углеводного и липидного метаболизма. Благодаря метаболической безопасности и эффективному снижению уровня артериального давления он может использоваться для длительного лечения артериальной гипертензии

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, торасемид, петлевые диуретики, альдостерон, блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

## Loop Diuretic Torasemide – Mechanisms of Action, Clinical Use in an Uncomplicated Form of Arterial Hypertension

M.A. Gurevich  
Moscow Regional Scientific Research Clinical  
Institute named after M. F. Vladimirovsky,  
Moscow

Diuretics are one of the first medications of choice in treatment of arterial hypertension. One of the main roles belongs to thiazide and loop diuretics. The effective and safe loop diuretic torasemide, unlike other loop diuretics, has additional effects associated with simultaneous blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. Torasemide can be used in patients with arterial hypertension both in monotherapy and in combination with other antihypertensive agents. In low doses, torasemide has a prolonged antihypertensive effect, with virtually

no effect on the potassium level in blood, as well as on the purine, carbohydrate, and lipid metabolism. Thanks to metabolic safety and an effective lowering of blood pressure, it can be used for long-term treatment of hypertension.

**Keywords:** arterial hypertension, torasemide, loop diuretics, aldosterone, blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system.

Торасемид – петлевой диуретик длительного действия из класса сульфанилпиридинов. В малых дозах – 2,5–5 мг обладает антигипертензивным действием, являясь одним из самых метаболически безопасных диуретиков. Низкие дозы торасемида незначительно влияют на уровень калия и магния, обладают антиальдостероновым эффектом (блокада АП II индуцированной продукции альдостерона в тубулярных клетках почек), снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), чем обусловлен его антигипертензивный эффект.

Альдостерон является минералокортикоидом, вызывает значительные эффекты в сосудах мозга, сердца, почек [1]. Он приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления, эндотелиальной дисфункции, участвуя в патогенезе артериальной гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Альдостерон участвует в становлении и прогрессировании артериальной гипертонии (АГ), ее осложнений. Вне связи с гипертензивным эффектом, альдостерон обладает противовоспалительным действием на сосудистую стенку, способствует развитию фиброза в сердце, сосудах и почках.

Блокада рецепторов альдостерона сокращает фиброз миокарда, ремоделирование желудочков сердца, тем самым способствует улучшению выживаемости пациентов с осложненными формами АГ [3].

Торасемид по сравнению с фуросемидом имеет более длительный период полураспада, более продолжительное действие и высокую биодоступность. По своим фармакокинетическим свойствам торасемид превосходит фуросемид ввиду лучшей абсорбции [4].

Биодоступность торасемида не зависит от приема пищи, она вдвое выше, чем у фуросемида. Натрийуретический, диуретический и антигипертензивный эффекты торасемида в дозах 2,5 мг сравнимы с дозой гидрохлортиазида 25 мг, индапамида 2,5 мг, превосходя эффекты фуросемида в дозе 40 мг 2 раза в сутки [5].

Для торасемида не характерен «феномен рикошета» – смена повышения экскреции натрия его поддержкой. Это объясняется длительностью действия, его антиальдостероновой активностью [6]. Торасемид в низких (субдиуретических) дозах – 2,5–5 мг/сут достоверно снижает АД и может применяться для длительной терапии АГ.

Отличия фуросемида и торасемида [7]:

- диуретический эффект торасемида в 4 раза эффективней (10 мг торасемида по действию равны 40 фуросемида);
- биодоступность торасемида не зависит от приема пищи, что позволяет применять его в любое время суток;
- длительность диуретического действия торасемида в три раза больше, чем фуросемида (18 ч против 6 ч);
- торасемид оказывает дополнительное блокирующее действие на РААС, ослабляя вазоконстрикторное действие АП II, блокируя рецепторы альдостерона.

Препарат улучшает функцию левого желудочка, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов с ХСН [8], улучшает структурные и функциональные показатели сердца. Торасемид характеризуется высокой натрийуретической активностью, даёт более постоянный диурез, лучше переносится. Концентрация калия в сыворотке крови остается на более высоком уровне, чем при использовании фуросемида и других диуретиков. Потребность в препаратах калия при длительной терапии составляет 3% в группе торасемида и 30% при применении фуросемида и других диуретиков [9].

Описываются также присущие торасемиду гендерные особенности, более медленно его выведение у женщин [10].

Остановимся на клиническом использовании торасемида при неосложненных формах артериальной гипертензии.

Гипотензивная эффективность торасемида происходит с использования минимальных доз – 2,5–5 мг/сут, что подтверждено в исследованиях, продолжительностью до 1 года. По гипотензивному эффекту и уровню натрийуреза эти дозы сопоставимы с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом в дозе 25 мг [11, 12]. Доза торасемида при неосложненной АГ 2,5 мг/сут. Указанная доза эффективна у больных АГ I–II степени в 60–70%. Если к концу первой недели АД не начинает снижаться и не нормализуется к 4–6-й неделе, назначают 5 мг/сут [13, 14].

При назначении торасемида внутрь препарат быстро всасывается, пик концентрации в плазме достигается через 1 ч. Препарат начинает действовать через 1 ч после приема, пик наступает через 1–2 ч, длительность диуретического эффекта в среднем составляет 8–12 ч. Биодоступность препарата составляет 80–100%, связь с белками плазмы крови до 99%. Благодаря высокой липофильности сохраняется значительная биодоступность торасемида при хронической болезни почек (ХБП) [15]. Длительный антигипертензивный эффект обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

Торасемид в качестве монотерапии эффективней назначать перед сном, чем традиционное назначение диуретиков в утренние часы. При мониторинге АД в течение 48 ч после 6 мес низкодозовой терапии торасемидом (2,5–5 мг/сут) было выявлено снижение показателей САД и ДАД за сутки на 14,8 и 9,5 мм рт. ст., соответственно, при утреннем приеме препарат снижал АД на 6,4 и 3,4 мм рт. ст. [16]. При вечернем назначении препарата по сравнению с утренним приемом контроль за уровнем АД был достигнут у 64% пациентов против 24% ( $p < 0,001$ ) [17].

Данные минимальные дозы торасемида не вызывают значимых потерь калия, метаболически негативных эффектов углеводного, липидного и пуринового обмена [11, 12]. Это подтверждено в крупном когортном исследовании у 3074 лиц с неосложненной АГ, которые получали монотерапию торасемидом [18]. Подавляющее число больных (77%), получали терапию торасемидом в дозе 5 мг в сутки в течение 6 мес. Снижение САД и ДАД соответствовали 16,9 и 11,1 мм рт. ст., соответственно. Целевого уровня АД достигли 42,2% пациентов без достоверных электролитных и метаболических нарушений. Торасемид является не только эффективным антигипертензивным средством, препарат характеризуется антифибринозным действием, тормозит ремоделирование миокарда [11].

Антигипертензивный эффект при однократном приеме сохраняется в течение суток на фоне норма-

лизации суточного профиля АД [19]. Максимальный антигипертензивный эффект осуществляется через 4–6 нед, а стабилизация течения АГ через 8–12 нед.

При приеме препарата не наблюдается значимой ортостатической реакции, что особенно существенно при АГ у пожилых. Тиазидные диуретики могут вызывать подобные реакции. Торасемид обладает большим периодом полувыведения по сравнению с фуросемидом, что приводит к более стабильному гипотензивному эффекту, не вызывает быстрый натрийурез, не приводит к быстрой активации РААС.

Позитивные дополнительные эффекты, отчетливое гипотензивное действие способствовали преимущественному месту препарата среди петлевых диуретиков в лечении АГ [20, 21].

Гипотензивная эффективность и безопасность торасемида должны способствовать его более широкому использованию, особенно при неосложненных формах АГ.

Среди петлевых диуретиков торасемид имеет наибольшую долю потребления – она возросла с 1,5% в 2008 г. до 6,4% в 2013 г. В то же время доля фуросемида продолжает сокращаться – 8% в 2002 г. до 0,8% в 2013 г. Это связано с большей гипотензивной активностью торасемида [22].

Антиальдостероновый механизм, влияние на эндотелий способствует длительному гипотензивному действию при назначении низких доз торасемида. При длительном применении препарата улучшает эндотелиальную функцию, не влияет негативно на липидный и углеводный обмен, не вызывает электролитных нарушений. Все сказанное позволяет рекомендовать торасемид для терапии АГ индивидуально и комбинированно.

## Литература

- Joffe H.V., Alder K.A. Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation. *Heart Fail Rev.* 2005; 10: 31–7.
- Freel E.M., Connell J.M. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1993–2001.
- Zannad F., Alla F., Dousset B. et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insight from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation.* 2000; 102: 2700–6.
- Brater D. C. Torasemide. In: *Cardiovascular drug therapy*. Ed. F. Messerli. 2 th ed. Philadelphia 1996; 402–412.
- Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–68.
- Claxton A. J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23: 1296–1310.
- Murray M.D., Deer M.M., Ferguson J.A., Dexter P.R., Bennett S.J., Perkins S.M. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med.* 2001 Nov; 111 (7): 513–20.
- López B. J. *Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (11): 2028–35.
- Cosin J, Diez J. On behalf of the TORIC investigators. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 507–13.
- Werner U., Werner D., Heinbuchner S., Graf B., Ince H., Kische S. et al. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. *J Clin Pharmacol.* 2010 Feb; 50 (2): 160–8.
- Tamargo J., Segura J., Ruilope L.M. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Exp Opin Pharmacother.* 2014; 15 (5): 605–21.
- Luft F.C. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22 (Suppl. 3): S32–S39.

13. Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. *Drugs*. 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
14. Baumgart P., Walger P., von Eiff M. et al. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: *Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart. 1990; 8: 169–81.
15. Risler T., Kramer B., Muller G. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. Focus on torasemide. *Drugs*. 1991; 41: (suppl. 3): 69–79.
16. Ткачева О. Н., Шарашкина Н. В., Новикова И. М., Чухарева Н. А. Сравнительное исследование эффектов торасемида и гипотиазида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в период постменопаузы. *Сердце*. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 156–60. / Tkacheva O. N., SHarashkina N. V., Novikova I. M., Chukhareva N. A. Sravnitel'noe issledovanie ehffektov torasemida i gipotiazida v kombinirovannom lechenii gipertonicheskoy bolezni u zhenshchin v period postmenopauzy. *Serdtsse*. 2011; 10: 3: 156–60. [in Russian]
17. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. *Chronobiol Int*. 2008; 25 (6): 950–70.
18. Coca A. Long term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension. *AJH* 2001; 14 (4): 116A.
19. Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М., Келексаев Х.Р. Применение торасемида при лечении артериальной гипертонии: абсолютные и относительные показания в реальной клинической практике. *Сердце*. – 2011; 10: 5: 278–81. / Gilyarevskiy S.R., Kuz'mina I.M., Kelekhsaev KH.R. Primenenie torasemida pri lechenii arterial'noy gipertonii: absol'yutnye i odnositel'nye pokazaniya v real'noy klinicheskoy praktike. *Serdtsse*. 2011. – Т. 10. – № 5. – С. 278–81. [in Russian]
20. Кириченко А. А. Петлевые диуретики в практике терапевта. *Consilium Medicum*. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 58–63 / Kirichenko A. A. Petlevy'e diuretiki v praktike terapevta. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (1): 58–63 [in Russian].
21. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Хосева Е.Н., Арыстанова А., Талызина И.В., Патарая С.А. Торасемид – эффективный петлевой диуретик для длительной терапии артериальной гипертонии. *Кардиология*. – 2011. – Т. 51. – № 4. – С. 67–73. / Preobrazhenskiy D.V., Nekrasova N.I., KHoseva E.N., Arystanova A., Talyzina I.V., Pataraya S.A. Torasemid – ehffektivnyy petlevoy diuretik dlya dlitel'noy terapii arterial'noy gipertonii. *Kardiologiya*. 2011; 51: 4: 67–73. [in Russian]
22. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штеинберг Л.Л., Галицкий А.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Системные гипертензии. – 2010. – № 2. – С. 33–9. / Leonova M.V., Belousov YU.B., Shteinberg L.L., Galitskii A.A. Rezul'taty farmakoehipidemiologicheskogo issledovaniya arterial'noi gipertonii PIFAGOR III (opros patsientov s AG). *Sistemnye gipertenzii*. 2010; 2: 33–9. [in Russian]

---

**Сведения об авторе:**

**Гуревич Михаил Александрович** – д.м.н., профессор, Кафедра терапии ФУВ МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского, Москва